

REFERENCE NO. 6

In re application of: Tony Wai-Chiu So et al.
Application No.: 09/673,872
Filing Date: December 4, 2000
Attorney Docket No.: 021706-000800US

TRICHOCOGENOUS AND HAIR-TONIC AGENT**Publication Number:** 01-068308 (JP 1068308 A) , March 14, 1989**Inventors:**

- CHIBA TADAHIRO
- MIYAZAWA KIYOSHI
- ISHINO AKIHIRO

Applicants

- SHISEIDO CO LTD (A Japanese Company or Corporation), JP (Japan)

Application Number: 62-225796 (JP 87225796) , September 09, 1987**International Class (IPC Edition 4):**

- A61K-007/06

JAPIO Class:

- 14.4 (ORGANIC CHEMISTRY--- Medicine)

JAPIO Keywords:

- R019 (AEROSOLS)

Abstract:

PURPOSE: To obtain a trichogenous and hair-tonic agent having remarkably improved trichogenous and hair-tonic effect, by combining minoxidil with an ampholytic surfactant, semipolar surfactant and a nonionic surfactant having N in the molecule.

CONSTITUTION: The objective trichogenous and hair-tonic agent contains (A) minoxidil (2,4-diamino-6-piperidinopyrimidine-3-oxide (a remedy for hypertension having remarkable vasodilating effect and causing hypertrichosis as a side effect)), (B) one or more compounds selected from ampholytic surfactant (e.g. N,N-dimethyl-N-lauryl-N-carboxymethylammonium betaine) and semipolar surfactant (e.g. lauryldimethylamine oxide) and (C) one or more nonionic surfactant having N in the molecule (e.g. fatty acid alkanol amide). (From: *Patent Abstracts of Japan*, Section: C, Section No. 609, Vol. 13, No. 273, Pg. 82, June 22, 1989)

JAPIO

© 2003 Japan Patent Information Organization. All rights reserved.

Dialog® File Number 347 Accession Number 2770708

⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開
 ⑪ 公開特許公報 (A) 昭64-68308

⑤Int.Cl.
A 61 K 7/06

識別記号 厅内整理番号
7430-4C

⑥公開 昭和64年(1989)3月14日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑦発明の名称	発毛、養毛促進剤	【添付書類】
⑧特許	昭62-225796	71
⑨出願	昭62(1987)9月9日	025
⑩発明者	千葉 忠弘	神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内
⑪発明者	宮沢 清	神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内
⑫発明者	石野 章博	神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内
⑬出願人	株式会社資生堂	東京都中央区銀座7丁目5番5号

明細書

1. 発明の名称

発毛、養毛促進剤

2. 特許請求の範囲

2,4-ジアミノ-6-ビペリジノピリミジン-3-オキサイドと、両性界面活性剤及び半極性界面活性剤からなる群より選ばれた一種又は二種以上及び、分子内に窒素原子を有する非イオン性界面活性剤の一種又は二種以上とを含有することを特徴とする発毛、養毛促進剤。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は公知化合物である2,4-ジアミノ-6-ビペリジノピリミジン-3-オキサイドと、両性界面活性剤及び半極性界面活性剤からなる群より選ばれた一種又は二種以上及び、分子内に窒素原子を有する非イオン性界

面活性剤の一種又は二種以上とを含有することを特徴とする発毛、養毛促進剤に関する。本発明は、医薬品或は化粧品分野において利用される。

[従来の技術]

2,4-ジアミノ-6-ビペリジノピリミジン-3-オキサイドは一般名でミノキシジルと称される（以下、ミノキシジルと称す）化合物で、その著しい血管拡張作用のため、内服による高血圧治療剤として用いられているが、副作用として多毛症現象が生ずることが知られている。

この知見に基づいて、ミノキシジルを外用局所適用することにより脱毛の治療に効果のあることが報告されている [ジャーナル・ロイヤル・ソサイエティー・オブ・メディスン (J. ROYAL. Soc. Med.)、75、963(1982)；ブリティッシュ・メディカル・ジャーナル (British Med. J.)、287、1015(1983)；ジャーナル・オブ・インベスティゲイショナル・ダーマトロジー (J. Invest. Dermatol.)、82、515(1984)；ジャーナル・オブ・インベスティゲイショナル・ダーマトロジー、82、90(1984)、他]。

又、ミノキシジルと甲状腺ホルモン(特開昭61-165311号)、ミノキシジルと抗アンドロジエン剤(特開昭61-165312号)などの組み合わせで、これらを薬成分として含有する薬毛化粧料が開示されている。

[発明が解決しようとする問題点]

しかし、これらのいずれの場合でも発毛、薬毛促進効果は十分とはいせず、更に、発毛、薬毛促進効果の優れた製剤の開発が望まれていた。

[問題点を解決するための手段]

本発明者らは、更に発毛、薬毛促進効果の高いミノキシジル製剤を得るべく研究を続けた結果、ミノキシジルと両性界面活性剤及び半極性界面活性剤からなる群より選ばれた一種又は二種以上及び、分子内に窒素原子を有する非イオン性界面活性剤の一種又は二種以上とを配合することにより、発毛、薬毛促進効果が飛躍的に増大することを発見した。本発明は、この知見に基づく。

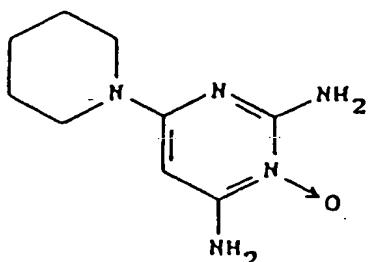
すなわち、本発明は、ミノキシジルと両性界面活性剤及び半極性界面活性剤からなる群より選ば

れた一種又は二種以上及び、分子内に窒素原子を有する非イオン性界面活性剤の一種又は二種以上とを含有することを特徴とする発毛、薬毛促進剤である。

本発明品は、特に発毛、薬毛促進に優れ、医薬品、化粧料の分野で有用である。

以下、本発明の構成について詳述する。

本発明に使用するミノキシジルは高血圧治療剤として公知の物質であり、次式で示される化合物である。



ミノキシジルの配合量は、0.001~10重量% (以下、%は重量%を表す) 程度である。発毛、薬毛促進剤として使用する場合、配合量が多い程発毛、薬毛促進効果は大であるが、多量に用いられた時の副作用の発現等を考えて10%以下が好ましい。より好ましくは0.01~7%である。

本発明で用いられる両性界面活性剤としては、N,N-ジメチル-N-ラウリル-N-カルボキシメチルアンモニウムベタイン、N,N-ジメチル-N-オレイル-N-カルボキシメチルアンモニウムベタイン等のカルボキシベタイン、2-ラウリル-N-カルボキシエチル-N-ヒドロキシエチルイミダゾリウムベタイン、2-ラウリル-N-カルボキシメチル-N-ヒドロキシエチルイミダゾリウムベタイン等のイミダゾリン誘導体、N-ヤシアルキル-β-アミノプロピオニ酸ソーダ塩、N-ヤシアルキル-β-イミノプロピオニ酸ソーダ塩等のアミノカルボン酸塩、スルホベタイン、アミノベタイン等である。

本発明で用いられる半極性界面活性剤は、ラウ

リルジメチルアミノオキシド、ピース(2-ヒドロキシエチル)ラウリルアミノオキシド等のアミノオキシド等である。

本発明においては、上記両性界面活性剤及び上記半極性界面活性剤からなる群より選ばれる一種又は二種以上が任意に使用される。

又、本発明に用いられる分子内に窒素原子を有する非イオン性界面活性剤としては、脂肪酸アルカノールアミド、ポリオキシエチレン脂肪酸アミド、アルカノールアミンのエステル、ポリオキシエチレンアルキルアミン等である。

両性界面活性剤及び半極性界面活性剤から選ばれる一種または二種以上の界面活性剤と、分子内に窒素原子を有する非イオン性界面活性剤から選ばれる一種または二種以上の界面活性剤との混合比率は、分子比で20:1ないしは1:40、好ましくは10:1ないしは1:20である。

両性界面活性剤及び半極性界面活性剤から選ばれる一種または二種以上の界面活性剤と、分子内に窒素原子を有する非イオン性界面活性剤から選

ばれる一種または二種以上の界面活性剤との配合量は、両者の合計量で0.001~10%であり、好ましくは0.01~5%である。0.001%未満では、発毛、養毛促進効果の増大が見られず、10%を超えると、皮膚安全性が良くなくなる。

本発明に係わる発毛、養毛促進剤は、ミノキシジルの他に、一般に発毛、養毛促進剤に用いられるサリチル酸やレゾルシン及びヘキサクロロフェンのような殺菌剤や、ニコチン酸、ビタミンE、ビタミンA酸、バントテン酸、エチニールエストラジオール、ヒノキチオール、グリチルレチン酸、ビオチンその他のビタミン類、脂肪酸類、アミノ酸、レチノール、レチニルパルミテートその他のレチノイド類等の薬剤を配合することができる。

又、本発明に係わる発毛、養毛促進剤は、本発明の効果を損なわない限り、医薬品、化粧品に一般に用いられる各種成分、即ち水性成分、粉末成分、油分、上記の構成成分以外の界面活性剤、有機溶媒、保湿剤、増粘剤、防腐剤、酸化防止剤、

香料、色剤等を配合することができます。

[発明の効果]

本発明は、ミノキシジルと両性界面活性剤及び半極性界面活性剤からなる群より選ばれた一種又は二種以上及び、分子内に窒素原子を有する非イオン性界面活性剤の一種又は二種以上とを含有することにより、発毛、養毛促進効果が極めて優れた発毛、養毛促進剤である。又、医薬品、化粧品に一般に用いられている成分を使用することで、ゲル、乳液、クリーム、エアソールその他の外用剤に適するどのような剤形にも応用することができる。

[実施例]

本発明に基づく実施例及び効果を比較例とともに以下に示すが、本発明はこれにより限定されるものではない。

実施例1 ローション

①	ミノキシジル	2.0%
②	イソプロピルアルコール	60.0
③	N,N-ジメチル-N-ラウリル	2.6

-N-カルボキシアンモニウムベタ イン

④	ラウリン酸ジエタノールアミド	0.31
⑤	精製水	残余

[製法]

①を④に添加し溶解する。これに、⑤に②、③を添加溶解したものを加え、搅拌混合して均一な透明なローションを得た。

比較例1

①	ミノキシジル	2.0%
②	イソプロピルアルコール	60.0
③	精製水	残余

[製法]

実施例1に準ずる。

[発毛試験]

実施例1及び比較例1、市販製剤(ミノキシジル2%配合)の発毛試験を、毛周期の休止期にあるC3H/HeNCrマウスを用い、小川らの方法[ノーマル アンド アブノーマル エピダーマル ディファレンティエーション(Normal and Abnormal E

ldermal Differentiation)、H.Seiji及びI.A.Bernstein編集、第159~170頁、1982年、東大出版]により試験を行った。すなわち、マウスを1群10匹とし、無塗布、実施例1及び比較例1、市販製剤の4群に分け、バリカン及びシェーバーでマウスの背部を剃毛し、それぞれの試料を1日1回0.1mlずつ塗布した。

各試料の発毛効果はマウス背部の発毛部分を測定して、面積比によって比較した。

(試験結果)

試料塗布11日目までは全群に発毛は認められない。12日目より実施例1の群のマウスの背部が黒味を帯び、生长期毛となった。実施例1の群では塗布15日目にマウスの約半数が生长期毛に入り、無塗布、比較例1及び市販製剤の群では、塗布21日目に若干のマウスが生长期に移行した。塗布40日後の、マウス背部の発毛部分の面積比を表-1に示す。

表-1

試験試料	40日後の発毛部面積比
無塗布	12%
実施例1	75
比較例1	20
市販製剤	22

表-1より明らかなように、毛の発毛に対する効果は、比較例1及び市販製剤の群に比して、実施例1の群で著しい効果があることが認められた。

実施例2 ローション

① ミノキシジル	2.0%
② ベンジルアルコール	10.0
③ エチルアルコール	55.0
④ 2-ドデシル-1-ヒドロキシ エチル-1-カルボキシメチルイ ミダゾリウムベタイン	0.04
⑤ ポリオキシエチレン(10モル)オ レイルアミン	0.63

表-2

被験者	年齢	発毛	抜毛
A	36	無効	有効
B	50	無効	有効
C	43	有効	有効
D	33	有効	有効
E	49	無効	有効
F	29	有効	有効
G	31	有効	有効
H	36	有効	有効
I	32	有効	有効
J	31	有効	有効

表-2より明らかなように、実施例2のローションは、抜毛に対しては全員に有効であり、発毛に対しても70%という高い有効率を示した。

実施例3 ローション

① ミノキシジル	10.0%
② ベンジルアルコール	20.0
③ イソプロピルアルコール	55.0

④ 精製水

残余

【製法】

①を④に添加溶解し、②を加え混合する。これに、③、⑤を④に加えて溶解したものを添加しよく混合した。

【効果】

実施例2のローションを、男性型脱毛症及び抜毛の症状を呈する健常人10名(男子、29~50才)に1日1~2回、2~4mlずつ3ヶ月にわたって適用したところ、表-2のような結果を得た。

④ 2-ラウリル-1-ヒドロキシ 1.2

エチル-1-カルボキシメチルイ
ミダゾリウムベタイン

⑤ N,N-ジメチル-N-ラウリ
ル-N-カルボキシアンモニウム
ベタイン 1.0

⑥ ラウリン酸ジエタノールアミド 0.9

⑦ 精製水 残余

【製法】

実施例2に準じる。

実施例4 ローション

① ミノキシジル	6.0%
② イソプロピルアルコール	20.0
③ エチルアルコール	50.0
④ ジプロピレングリコール	4.0
⑤ N,N-ジメチル-N-ラウリ ル-N-カルボキシメチルアンモ ニウムベタイン	2.0
⑥ ラウリルジメチルアミンオキシド	0.9
⑦ ラウリン酸ジエタノールアミド	0.6

④ 精製水

【製法】

実施例2に準ずる。

実施例5 ローション

① ミノキシジル	1.0 %
② ベンジルアルコール	10.0
③ エチルアルコール	50.0
④ 1, 3-ブチレングリコール	5.0
⑤ グリセリン	5.0
⑥ 2-ラウリル-1-ヒドロキシ エチル-1-カルボキシメチルイ ミダゾリウムベタイン	1.4

⑦ ラウリルジメチルアミンオキシド	0.9
⑧ ラウリン酸ジエタノールアミド	0.6

⑨ 精製水

【製法】

実施例2に準ずる。

実施例6 ローション

① ミノキシジル	5.0 %
② ベンジルアルコール	15.0

① イソプロピルアルコール	50.0
② ポリエチレングリコール200	5.0
③ 1, 3-ブチレングリコール	7.0
④ N, N-ジメチル-N-ラウリ ル-N-カルボキシメチルアンモ ニウムベタイン	2.0

⑤ 2-ラウリル-1-ヒドロキシ エチル-1-カルボキシメチルイ ミダゾリウムベタイン	0.7
⑥ ラウリルジメチルアミンオキシド	0.9
⑦ ラウリン酸ジエタノールアミド	0.9
⑧ 精製水	残余

【製法】

実施例2に準じる。

実施例7 ヘアトニック

① ミノキシジル	0.1 %
② ヒノキチオール	0.01
③ レチニルパルミテート	0.1
④ ピタミンEアセテート	0.05
⑤ ピタミンB ₆	0.1

⑥ イソプロピルアルコール	10.0
⑦ エチルアルコール	50.0
⑧ 1, 3-ブチレングリコール	1.0
⑨ 香料	適量
⑩ 2-ラウリル-1-ヒドロキシ エチル-1-カルボキシメチルイ ミダゾリウムベタイン	0.7

⑪ ポリオキシエチレン(10モル)オ レイルアミン	0.8
⑫ ポリオキシエチレン(15モル)オ レイルアルコール	4.0

⑬ 精製水	残余
-------	----

【製法】

⑩に⑥、①、⑦、⑨、⑧、⑩、⑪を順次添
加し搅拌混合溶解する。これに、⑫に⑩、⑪、⑬を
を加え混合溶解したものを添加し、よく搅拌混合
した後、ろ過しヘアトニックを得た。

実施例8 ゲル状薬毛剤

① ミノキシジル	0.02 %
② エチニールエストラジオール	0.002

③ ピタミンEアセテート	0.05
④ エチルアルコール	50.0
⑤ 1, 3-ブチレングリコール	4.0
⑥ グリセリン	1.0
⑦ N, N-ジメチル-N-ラウリ ル-N-カルボキシメチルアンモ ニウムベタイン	0.3

⑧ ラウリン酸ジエタノールアミド	2.75
⑨ ポリオキシエチレン硬化ヒマシ 油(P.O.E.: 60モル)	2.0

⑩ ヒドロキシプロピルセルロース	1.2
⑪ カルボキシビニルポリマー	0.8
⑫ ジイソプロバノールアミン	0.3
⑬ 精製水	残余

⑭ 【製法】	
⑮ ⑩に⑥、⑪、⑫、⑬を加え溶解する。これに⑩を 分散させ組成物(A)を調製する。	

⑯ ⑩を分散させた後、⑪、⑫、⑬、⑭を添加
しよく搅拌溶解して組成物(B)を得る。

組成物(A)を搅拌しながら、これに組成物(B)

を加え混合する。更に搅拌しながら、④を添加してよく混合してゲル状整毛剤を得た。

実施例9 乳液

① ミノキシジル	0.03 %	精製水	残余
② エチルアルコール	25.0	【製法】	
③ グリセリン	5.0	④に①、④を添加し溶解する。これを組成物(A)とする。	
④ 1, 3-ブチレングリコール	15.0	④の一部に①と④の一部を添加し50°Cに加温し溶解混合する。これをホモミキサーで搅拌しながら、④に④、④、④を加え70°Cに加温して溶解したものを徐々に添加しながら乳化する。これを組成物(B)とする。	
⑤ 流動パラフィン	3.0	④の残部に①、④の残部、①、④、④を加え溶解した後、これを搅拌しながら、組成物(B)、組成物(A)を順次添加し混合する。更にこれに④を加え、ホモミキサーで処理した後、冷却し乳液を得た。	
⑥ セチルアルコール	0.2		
⑦ ドデシルジメチルアミノオキシド	1.2		
⑧ ポリオキシエチレン(15モル)オレイルアミン	3.5		
⑨ カルボキシビニルポリマー	0.2		
⑩ 香料	適量		
⑪ ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(P.O.E. : 40モル)	1.0		
⑫ 防腐剤	適量		
⑬ ヘキサメタリン酸ナトリウム	0.03		
⑭ 水酸化カリウム	0.03		

① グリセリン	5.0	温度を70°Cに保ち、組成物(A)を搅拌しながら組成物(B)を徐々に添加し、予備乳化した後、ホモミキサーで乳化する。
② 流動パラフィン	1.0	これを、あらかじめ④の残部に④を添加分散しておいたものに搅拌しながら加え、冷却しクリームを得た。
③ ヒマシ油	3.5	
④ 香料	適量	
⑤ N, N-ジメチル-N-ラウリル-N-カルボキシメチルアンモニウムベタイン	1.2	
⑥ ラウリン酸ジエタノールアミド	1.8	
⑦ グリセリンモノ脂肪酸エステル	1.5	
⑧ 防腐剤	適量	
⑨ 粘土鉱物(ベントナイト)	6.0	
⑩ 精製水	残余	

【製法】

④に①を溶解した後、④を添加混合する。これに、④の一部に④、④、④、④を添加して溶解したものに加えよく混合する。これを組成物(A)とする。

④に①、④、④、④、④を順次添加し、70°Cに加温して溶解混合する。これを組成物(B)とする。

④ 精製水

【製法】

④に①、④を添加し溶解する。これを組成物(A)とする。

④の一部に④と④の一部を添加し50°Cに加温し溶解混合する。これをホモミキサーで搅拌しながら、④に④、④、④を加え70°Cに加温して溶解したものを徐々に添加しながら乳化する。これを組成物(B)とする。

④の残部に①、④の残部、①、④、④を加え溶解した後、これを搅拌しながら、組成物(B)、組成物(A)を順次添加し混合する。更にこれに④を加え、ホモミキサーで処理した後、冷却し乳液を得た。

実施例10 クリーム

① ミノキシジル	0.05 %
② ビタミンEアセテート	0.05
③ イソプロピルアルコール	5.0
④ エチルアルコール	20.0
⑤ 1, 3-ブチレングリコール	10.0

温度を70°Cに保ち、組成物(A)を搅拌しながら組成物(B)を徐々に添加し、予備乳化した後、ホモミキサーで乳化する。

これを、あらかじめ④の残部に④を添加分散しておいたものに搅拌しながら加え、冷却しクリームを得た。

実施例11 エアゾール

原液処方

① ミノキシジル	0.6 %
② エチニールエストラジオール	0.001
③ バントニルエチルエーテル	0.05
④ ベンジルアルコール	5.0
⑤ イソプロピルアルコール	20.0
⑥ 1, 3-ブチレングリコール	10.0
⑦ 2-ラウリル-1-ヒドロキシエチル-1-カルボキシメチルイミダゾリウムベタイン	0.34
⑧ ポリオキシエチレン(10モル)オレイルアミン	6.4
⑨ ポリオキシエチレン硬化ヒマシ	1.0

油(P.O.E. : 60モル)

⑩ 香料	適量
⑪ エチルアルコール	残余

充填処方

⑫ 原液	30.0 %
⑬ フレオン 12	42.0
⑭ フレオン 13	28.0

[製法]

⑩に⑪～⑭を順次加え混合溶解し原液⑫を得る。

原液⑫を処方量充填し、パルプ装着後、ガス⑬、⑭を順次処方量充填しエアゾールを得た。

特許出願人 株式会社 資生堂